

# 論文和文概要

(2000字程度)

報告番号	甲第	20	号	氏名	Shabana Bibi
------	----	----	---	----	--------------

真性糖尿病は代謝性障害である。真性糖尿病患者の膵臓ではインシュリン・ホルモンの正常な生成機能が失われる。2型糖尿病の罹患率はここ数十年の間に劇的に上昇し、現在では世界的に重大な健康上の問題となっている。国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation) の2015年報告では、世界の糖尿病患者の比率は、11人の大人のうち1人が糖尿病である迄になっていると報告されている。糖尿病とその関連疾患は様々な国と地域で主要な死因となっている。

現在利用可能な米国FDA (Food and Drug Administration) 承認済みの抗糖尿病薬の大部分では、糖尿病患者の十分な血糖コントロールが達成されていない。また、多くの副作用を有する。それ故、新たなタイプの抗糖尿病化合物が求められている。計算機支援創薬 (CADD: Computer-Aided Drug Design) の技法は、有用な新規創薬候補を見つけるための多数のデータベース探索を可能とし、新たな薬剤開発に要する時間及びコストを最小化する技法として期待されている。計算機支援創薬技法の中でも、特に仮想的選抜法は、リード化合物の選定と化合物最適化に幅広く用いられている。本論文では、計算機支援創薬技法を応用した抗糖尿病化合物選定について論ずる。

低所得国では、多くの糖尿病患者は薬物治療に十分な費用を掛けられない為、植物由来の代替薬品を使っている。世界的に見ても、糖尿病患者の血糖値を下げるために代替薬品の使用機会が増加している。一方、幾つかの先進国では、その安全性と副作用が少ないことにより、植物を利用した代替療法が好まれている。

PTPN1 (protein tyrosine phosphatase non-receptors type 1、チロシンフォスファターゼ非受容体タイプ1) は、効果的に糖尿病患者の抗インシュリン性を改善し、血漿グルコースを安定させることが出来るので、2型糖尿病薬剤開発へ向けたPTPN1阻害剤研究が注目を集めている。

私は、抗糖尿病活性を有する植物からの抽出物の知見に基づき、計算機支援創薬技法を用いて新規抗糖尿病化合物を選定した。その抗糖尿病化合物は、タチナタマメ由来のタンパク質と適切な様態の相互作用を示す。又、インシュリン分泌刺激による抗糖尿病制御機構を示す。選定したリード化合物及びそのリード化合物に基づき設計した類似化合物は抗糖尿病活性確認のための臨床検査に推奨される。一方で、植物由来のイソシルビンは抗糖尿病活性を持つPTPN1阻害剤として使用できる可能性があり、その活性確認のための臨床検査に推奨される。

本論文第一章では、抗糖尿病薬に関する計算機支援創薬技法の背景と現状を示した後、本論文の研究目標と研究戦略を述べる。

第二章では、タチナタマメ由来タンパク質の計算機解析から、そのタンパク質がヒト・インシュリン様タンパク質と相同なアミノ酸配列を保存していることを明らかにした。その相同性は、マメ科植物が動物インシュリンに相同のインシュリン様配列を有するという文

献調査からも裏付けられている。ヒト・インシュリンの代替物質として植物インシュリン (UniProt ID: Q7M217) を用いたが、植物インシュリン Q7M217 は利用可能な抗糖尿病薬剤と最適な結合モードによる作用を示した。私は、ビフェニル誘導体を抗糖尿病化合物として選定し、その類似化合物を設計した。4つの類似化合物は、分子結合解析において標準抗糖尿病薬剤 (アレグリタザル) と比較しても適切な薬剤様性質を示したことから、抗糖尿病化合物として推奨される。

第三章では、抗糖尿病活性を有する植物由来の PTPN1 阻害剤を用いて薬理原子団モデルを生成した。ZINC データベースから植物由来の化合物を薬理原子団を基準に選抜した。選抜した化合物の薬剤適性、薬物動態、詳細な結合挙動及び収集能力を評価した。核磁気共鳴分光法による PTPN1 (PDB ID: 3EAX) の結晶構造を目標分子として、選抜された化合物の結合解析を行った。その仮想選抜とインシリコ薬理研究の結果、ZINC30731533 (インシルビン) を最適な特性を有するリード化合物として選定した。

第四章では、本研究の成果と新規性について纏める。抗糖尿病化合物を開発するために用いた本論文による手法は、計算機支援創薬応用の新たなアプローチとして資することを述べる。植物由来タンパク質の利用が将来の食品及び医学研究に寄与することを示す。